

DOI: 10.13376/j.cblls/2022007

文章编号: 1004-0374(2022)01-0062-13

运动调控FGF21表达改善脂代谢紊乱的研究进展

雷森林¹, 董琨炜², 贾绍辉³, 郜卫峰^{4*}

(1 武汉体育学院研究生院, 武汉 430079; 2 武汉体育学院运动训练学院, 武汉 430079; 3 武汉体育学院健康科学学院, 武汉 430079; 4 武汉体育学院运动训练学院, 运动训练监控湖北省重点实验室, 武汉 430079)

摘要: 脂代谢紊乱是导致慢性代谢疾病发生的主要原因之一。运动作为最经济有效的物理疗法, 可通过调节成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 的表达发挥改善脂代谢紊乱的作用。现有研究表明, 脂代谢紊乱会造成机体 FGF21 表达异常, 其血清循环水平显著增加但靶组织受体表达降低, 导致 FGF21 抵抗。运动调控 FGF21 的表达, 并通过逆转 FGF21-AND 轴功能障碍, 上调 PI3K/Akt 信号通路表达改善胰岛素抵抗; 抑制 TNF- α 、MCP-1、IL-1 β 等炎症因子表达, 下调核因子 κ B 蛋白信号通路表达减轻炎症反应; 提高线粒体柠檬酸合成酶活性, 上调 AMPK 信号通路及 PGC-1 α 表达增加能量消耗; 介导脂质重塑并调控 WAT “褐变”, 上调 AMPK/ULK1 信号通路表达增加脂解等改善脂质代谢紊乱。运动量的累积是造成 FGF21 表达发生适应性改变的关键因素, 大强度 (80%~85% VO₂max) 的急性运动刺激或长周期 (≥ 12 周) 的运动干预可有效地促进 FGF21 的表达。该文以脂代谢紊乱与 FGF21 的关系为切入点, 对运动调控 FGF21 改善脂代谢紊乱的生物学机制进行分析, 并梳理不同运动调控 FGF21 表达的差异, 旨在为 FGF21 介导下改善脂代谢紊乱的运动干预方案提供指导意见。

关键词: 运动; FGF21; 受体; 脂代谢紊乱

中图分类号: G804; Q591 **文献标志码:** A

Research progress on improving disturbance of lipid metabolism by exercise-regulated FGF21 expression

LEI Sen-Lin¹, DONG Kun-Wei², JIA Shao-Hui³, GAO Wei-Feng^{4*}

(1 Graduate School of Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; 2 College of Sports Training, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; 3 College of Health Sciences, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; 4 Hubei Provincial Key Laboratory of Sports Training Monitoring, College of Sports Training, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

Abstract: Disturbance of lipid metabolism is one of the main causes of chronic metabolic diseases. As the cost-effective physical therapy, exercise can improve the disturbance of lipid metabolism by regulating the expression of the fibroblast growth factor 21 (FGF21). The present studies have shown that disturbance of lipid metabolism could cause abnormal expression of FGF21 in the body, and its serum circulation level increased significantly but the expression of target tissue receptor decreased, leading to FGF21 resistance. Exercise regulates the expression of FGF21 and improve lipid metabolism disorders through a series of mechanisms, such as reversing the dysfunction of FGF21-AND axis, up-regulating the expression of PI3K/Akt signaling pathway to improve insulin resistance; inhibiting the expression of inflammatory factors such as TNF- α , MCP-1, IL-1 β , and down-regulating the expression of nuclear factor κ B protein signaling pathway to reduce inflammation; Increasing mitochondrial citrate synthase activity, up-regulating the expression of AMPK signaling pathway and PGC-1 α to increase energy

收稿日期: 2021-06-14; 修回日期: 2021-08-21

基金项目: 湖北省教育厅人文社会科学研究重点项目(16D082)

*通信作者: E-mail: 66000835@qq.com

consumption; mediating lipid remodeling and regulating WAT "browning", up-regulating the expression of AMPK/ULK1 signaling pathway to increase lipolysis, and so on. The accumulation of exercise is the critical factor causing adaptive changes in FGF21 expression. Acute exercise stimulation with high intensity (80%~85% VO₂max) or long period (≥12 weeks) exercise intervention can effectively promote the expression of FGF21. Based on the relationship between lipometabolic disturbances and FGF21, this article analyzed the biological mechanism of improving disturbance of lipid metabolism by exercise-regulated FGF21, and sorted out the differences in expression of FGF21 regulated by different exercise, in order to provide guidance for the exercise intervention program to improve disturbed lipid metabolism mediated by FGF21.

Key words: exercise; FGF21; receptor; disturbance of lipid metabolism

基础医学及流行病学研究显示, 营养过剩以及活动度不足所导致的脂代谢紊乱是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2D)、心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等代谢疾病发生的关键性致病因素之一^[1]。因此, 探索针对脂代谢紊乱更加有效的治疗途径和预防措施, 目前已成为代谢疾病研究的重要课题。现阶段研究共识认为, 运动作为安全经济的非药物手段, 可显著降低血脂水平, 是治疗慢性代谢疾病的有效干预方式^[2]。

运动在调节脂质代谢中的作用主要得益于能够诱导多种能量代谢调节因子表达, 并通过加强不同器官及组织之间的交互作用, 进而有效改善脂代谢紊乱^[3]。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是运动诱导产生的内源性代谢调节因子之一, 主要在肝脏、肌肉和脂肪组织中表达。在代谢过程中, FGF21 必须与其辅助因子 β-Klotho (KLB) 组成双受体复合物后才能作用于靶器官受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs), 并通过 FGFRs 下游的有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号级联介导^[4-5], 继而激活下游调控脂质代谢的信号通路^[6]。

由于 FGF21 积极响应运动刺激, 且分泌组织及作用靶器官众多, 导致其生理功能存在多元化特征, 因此 FGF21 可作为运动改善脂质代谢紊乱的关键靶点。现阶段研究共识认为, 脂代谢紊乱会抑制 FGF21 表达, 而运动对其表达有促进作用。两者在运动调控 FGF21 表达改善脂代谢紊乱的生理过程中交汇在一起, 并受到多种因素影响, 包括内分泌器官的多元性^[7-8]、FGFRs 的组织特异性^[9]、营养饮食^[10-11]、健康状况^[12]、物种差异^[13]等, 这导致何种运动方案能够取得更好的 FGF21 调控效应出现争议。基于此, 本文主要从脂代谢紊乱与 FGF21 的关系、运动调控 FGF21 改善脂代谢紊乱的生物

学机制、运动对 FGF21 表达的调控作用及机制等三个层面进行系统的综述。

1 脂代谢紊乱与 FGF21 的关系

FGF21 是一种代谢应激的压力标志物^[14], 运动、冷暴露、饮食摄入等生理因素所导致的能量代谢变化均会短暂增加其表达^[13, 15-18], 待其发挥生理功能后会逐渐恢复到基础水平。但当脂代谢紊乱诱导的胰岛素抵抗、炎症反应、线粒体功能障碍以及异位脂肪沉积等病理状况逐渐加剧时^[19], FGF21 不足以抵消这些负调节因子对脂质代谢的消极影响, 则会导致 FGF21 表达异常: 其血清水平会代偿性升高, 但在肝脏、骨骼肌、脂肪组织等靶器官中表达降低, 造成 FGF21 抵抗现象发生^[20-24]。

FGF21 抵抗与其受体表达降低有关。在动物实验中观察到, 肥胖小鼠血清中 FGF21 水平显著升高, 其靶组织中受体 FGFRs 及 KLB 表达下调^[25]。另有研究指出^[21], 肥胖小鼠脂肪组织中 FGF 受体-1 (FGF receptor-1, FGFR1) 和 KLB 表达会发生双阶段变化: 高脂饮食干预后发现, 前 4 周受体转录表达水平显著升高, 处于一种正常的代谢应激状态; 但随后肥胖大鼠体内的 FGF21 抵抗现象发生, 脂肪组织 FGFR1 及 KLB 表达逐渐降低并持续到第 12 周。与此同时, 小鼠血清 FGF21 水平在高脂饮食前 4 周也无显著变化, 但在 12 周后增加了 6 倍。上述现象会导致 FGF21 诱导的 MAP 激酶 Erk1/2 (Th2r202/204)、转录因子早期生长反应 1 (early growth response 1, EGR1) 和葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, Glut1) 的表达终止, 造成脂代谢紊乱加剧。FGF21 抵抗现象在人类临床研究中同样存在, 肥胖、T2D 患者空腹状态时血清 FGF21 水平显著升高^[26], 其水平与代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 程度呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关。事实上, 患者血清 FGF21 水平升高的同时, 也会伴随着靶器官如白色

脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中 FGF21 受体 KLB 的表达显著降低, 因此 KLB 的低表达也可能是人类 FGF21 抵抗的主要原因^[24]。

目前, 对于慢性代谢疾病患者, 针对因脂代谢紊乱所诱导的 FGF21 抵抗的治疗手段主要有药物治疗和运动干预等。药物治疗多采用 FGF21 长效类似物 (PF-05231023)^[27]、(BMS-986036)^[28]、二甲双胍^[29]、罗格列酮配体^[30]等。尽管部分药物能够对血液中 FGF21 水平造成影响, 但由于 FGF21 受体表达尚未改善, 因此无法提高其实际生物利用度。同时, 药物治疗对于患者 FGF21 水平的影响以及慢性代谢疾病的治疗效果充满不确定性。长期二甲双胍干预能够增加 T2D 患者的循环 FGF21 水平^[31], 而短期 (1 周) 干预却降低了循环 FGF21 水平^[32]; 采用 PF-05231023 干预后, 虽然 T2D 患者甘油三酯水平呈剂量依赖性降低, 但血糖水平并未改善^[27]。与药物治疗不同, 运动干预可通过引发内分泌器官细胞内信号的应答并诱导胞内系列信号通路的激活, 上调部分靶器官受体的表达, 提高 FGF21 实际生物利用度并有效解决 FGF21 抵抗, 为 FGF21 更好地发挥改善脂代谢紊乱的生物学效应提供了必要条件。

2 运动调控 FGF21 改善脂代谢紊乱的生物学机制

2.1 运动调控 FGF21 改善胰岛素抵抗, 逆转 FGF21-AND 轴功能障碍

胰岛素抵抗是导致脂代谢紊乱的主要原因, 也是运动改善脂代谢紊乱的关键治疗靶点^[33]。研究表明, FGF21 可以改善肝脏、肌肉和脂肪组织的胰岛素抵抗^[34]: 通过促进糖尿病小鼠胰岛中胰岛素基因转录因子和可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 的表达, 诱导 PI3K/Akt 信号通路 (phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway, PI3-kinase/Akt1) 的激活进而有效保护胰岛 β 细胞中胰岛素的产生和分泌^[35]。在运动干预过程中, FGF21 还可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的转录表达显著上调脂联素 (adiponectin, ADN) 的分泌水平^[36], 继而介导胰岛素增敏作用^[37]。Yang 等^[38]发现, 当高脂饮食引起的 FGF21 抵抗造成肥胖小鼠 FGF21-ADN 轴发生功能障碍时, ADN 水平显著降低; 但 12 周有氧运动干预恢复了 FGF21 对

ADN 分泌的刺激作用, 同时肥胖小鼠血脂水平显著降低, 脂代谢紊乱程度下调。Geng 等^[21]支持上述观点: 4 周运动干预显著上调野生肥胖小鼠的脂肪组织及血清 ADN 水平, 减轻了肥胖小鼠葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗和高胰岛素血症的程度; 但运动产生的积极影响在 FGF21 敲除的肥胖小鼠中却显著减弱。以上研究表明, 运动可通过减少 FGF21 抵抗, 增加 FGF21-ADN 轴表达进而增加胰岛素敏感性, 从而改善脂肪组织和肝脏脂代谢紊乱^[39-40]。

2.2 运动调控 FGF21 减轻炎症反应, 抑制炎症因子表达

慢性炎症是代谢疾病的发病机制之一, 多种促炎因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β (interleukin-1 β , IL- β)、单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等长期升高与脂代谢紊乱密切相关。系列研究成果表明, 运动干预脂代谢紊乱的机制主要在于通过增强 FGF21 的生物活性, 降低 FGF21 抵抗, 进而减少促炎因子的产生, 削弱炎症反应。Porter 等^[41]在 8 周有氧运动干预试验后观察到, 野生肥胖小鼠 BAT (brown adipose tissue) 中 TNF- α 基因的表达显著降低, 而 FGF21 敲除肥胖小鼠炎症反应加剧。Geng 等^[21]对 FGF21 受体敲除小鼠进行 4 周跑步机运动干预后同样发现, 运动对炎症因子的抑制作用显著减弱, 而野生肥胖小鼠在长期运动干预后 TNF- α 、MCP-1、IL - 1 β 等炎症因子的表达水平显著下调, 炎症反应减弱, 脂代谢紊乱程度得以缓解。Yu 等^[42]揭示, FGF21 可通过增强 Nrf2 介导的抗氧化能力, 下调核因子 κ B 蛋白 (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路表达, 并抑制多种促炎因子的表达从而发挥抗炎作用^[42]。因此, 运动可通过调控 FGF21 削弱炎症反应来部分改善脂代谢紊乱状态^[43]。

2.3 运动调控 FGF21 改善线粒体功能障碍, 提高能量代谢

脂代谢紊乱通常会导致机体线粒体功能发生障碍, 导致各种信号通路失调, 阻碍细胞发挥正常生理功能, 削弱能量代谢。研究表明, 运动过程中 FGF21 可通过调节线粒体功能提高能量代谢。Loyd 等^[25]发现, 运动干预可显著增加 FGF21 对 AMPK 信号通路 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator - activated receptor- γ coactivator -1 α , PGC-1 α) 表达的激活作用, 从而增

加骨骼中线粒体活性, 抑制肌肉萎缩并改善骨骼肌功能, 增加能量消耗。Porter 等^[41]还发现 FGF21 缺失会降低 WAT 中的线粒体生物活性: 在 FGF21 基因敲除小鼠内脏脂肪中发现线粒体柠檬酸合成酶低表达, 但经过 8 周有氧运动干预后却发现野生肥胖小鼠线粒体柠檬酸合成酶 (citrate synthetase, CS) 活性显著增加, 即运动通过改善线粒体功能增加能量消耗, 进而改善脂代谢紊乱。

2.4 运动调控FGF21增加脂解水平, 抑制脂质异位沉积

脂代谢紊乱通常还会导致机体脂质异位沉积以及脂解水平降低, 而 FGF21 显著表达可逆转上述脂质代谢异常现象。Geng 等^[21]研究指出, 尽管 4 周有氧运动干预会导致 FGF21 受体基因缺陷的肥胖小鼠白色脂肪细胞变小, 运动减脂现象仍然存在, 但在肝脏和肌肉等非脂肪组织中却观察到异常的脂质堆积。这表明 FGF21 可能通过介导脂肪重塑缓解运动诱导的非脂肪器官中异位脂质沉积。Gao 等^[7]对肥胖小鼠采用 8 周有氧运动干预后发现其肝脏 FGF21 转录表达, 且高水平 FGF21 在肝脏中通过激活 AMPK/ULK1 信号通路增加脂解, 逆转了脂质自噬的抑制效果并有效改善脂代谢紊乱。除此之外, 运动干预下 FGF21 也可能参与了 WAT “褐变” 的调控^[21, 41]。Porter 等^[41]发现, 与 FGF21 敲除的小鼠相比, 8 周的运动干预显著增加了野生肥胖小鼠 WAT 中褐变基因以及 BAT 发热基因如 PGC-1 α 、解偶联蛋白 1 (uncoupling protein-1, UCP1) 等转录因子活性, 从而改善脂代谢紊乱。综上, 运动可通过调控 FGF21 增加脂解水平, 抑制脂质异位沉积。

3 运动对FGF21表达的调控作用及机制

尽管学界对上述 FGF21 介导下运动改善脂代谢紊乱的生物学机制已形成共识, 但由于运动调控 FGF21 的表达受内分泌器官的多元性^[7-8]、受体 FGFRs 的组织特异性^[9]等内部关键因素的影响, 因此对于何种运动方案能够取得更好的 FGF21 调控效应还存在一定分歧, 这也间接影响脂代谢紊乱的改善效果。从运动干预后 FGF21 血清水平变化的大体情况来看, 急性运动会上调机体血清 FGF21 水平, 而长期运动则会下调其血清水平。基于这一矛盾现象进行系统分析, 发现运动因素 (类型、强度、周期)、代谢应激程度^[44]、健康状况^[12]、物种差异^[13]、营养饮食^[10-11] 等均为影响 FGF21 运动调控效果的外部关键因素。

3.1 急性运动

3.1.1 急性运动对FGF21表达的调控作用

急性有氧运动会显著上调受试者血清 FGF21 循环水平, 但在不同健康状态的受试者中上升水平出现差异。研究表明, 脂代谢紊乱所诱导的 FGF21 抵抗会导致其对运动刺激的反应减弱^[12]。大强度有氧运动后发现健康受试者的循环 FGF21 水平显著增加, 但对于肥胖和 T2D 患者来说, 运动对 FGF21 的诱导作用被抑制^[39, 45], 其循环水平上升幅度显著小于健康受试者。Sargeant 等^[46]在比较受试者 HOMA-IR (胰岛素抵抗稳态模型) 指标后进一步表示, 运动诱导循环 FGF21 水平的增加在血糖控制正常的超重肥胖个体中得以保持, 而在胰岛素抵抗的 T2D 患者中则被削弱, 且当肥胖患者 HOMA-IR 指标越接近于 5.13 时 (评判胰岛素抵抗的阈值), FGF21 对运动的刺激反应就越弱^[12]。

对于抗阻运动以及高强度间歇运动干预而言, 结果则呈现出更为明显的个性化特征。He 等^[8]对未经训练的男性采用高强度间歇训练或全身肌群抗阻训练干预后, 观察到 FGF21 对两种不同运动类型刺激均有极显著的升高; 但对有着中等训练水平的受试者来讲, 即使采用更大容量的抗阻训练^[47], 也无法使血清 FGF21 水平发生显著变化。另外, Hansen 等^[48]曾对健康受试者实施了单、双腿屈伸对照实验, 结果发现尽管单、双腿运动均能升高血清 FGF21 水平, 但双腿运动条件下的 FGF21 指标变化显著高于单腿运动条件。研究表明, 系统代谢应激程度与 FGF21 分泌水平成正相关^[44]。单腿收缩对全身代谢压力明显小于多肌群训练, 且未经训练的受试者在低强度运动干预下足以引起全身性代谢应激, 从而造成 FGF21 分泌水平显著增加, 以响应代谢应激。

对于相同受试者来说, 不同强度的急性运动干预后其血清 FGF21 表达水平也有一定的差异, 健康受试者 FGF21 在更高强度的运动刺激下表达水平更高。Kim 等^[49]对健康男性以 80% VO₂max (maximal oxygen uptake, VO₂max) 和 50% VO₂max 进行跑步机有氧运动发现, 血清 FGF21 水平上调, 且大强度运动干预下血清 FGF21 指标增幅显著高于小强度。Willis 等^[50]和 He 等^[51]分别在两项大小运动强度的对照试验中支持上述观点: 高强度运动干预 FGF21 血清水平较低强度干预变化更大。这与运动过程中胰高血糖素浓度变化有关。研究发现, FGF21 受高浓度胰高血糖素刺激才能转录表达^[47], 高强度运动

刺激下胰高血糖素的分泌水平显著高于低强度,提示运动强度变化的幅度需要达到足以引起胰高血糖素发生显著变化时,才能对 FGF21 分泌产生显著刺激作用。

3.1.2 急性运动调控 FGF21 表达的机制

急性运动干预后 FGF21 血清水平显著增加的原因可归结于运动上调肝脏、骨骼肌等内分泌组织信号通路的表达,继而诱导 FGF21 大量分泌并经过循环系统作用于全身靶组织,积极响应脂质代谢。

在骨骼肌中,运动通过诱导 AMPK 信号通路^[7]以及 PI3K/Akt 信号通路^[25, 52]的持续激活,显著上调骨骼肌中 FGF21 的表达,并诱导肌源性 FGF21 大量分泌。在肝脏中,运动诱导的高水平胰高血糖素显著上调环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,激活肝脏内腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)活性,并抑制胰岛素诱导的磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)表达^[53];同时,运动导致的肝糖原耗竭可显著激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)活性,上调 AMPK 信号通路的表达^[54];而游离脂肪酸(fatty acids, FFA)也在运动刺激下显著增加^[55];上述由运动引起的系列生理反应(胰高血糖素的高水平分泌、肝糖原耗竭、FFA 水平的显著增加)可上调 FGF21 的上游调节因子叉头框蛋白 O1 (Fork head box O1, FoxO1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α) 以及活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的表达^[8],最终诱导肝源性 FGF21 表达并大量分泌,增加血清水平从而作用于全身靶器官。

除此之外,急性运动后的血液学反应所诱导的血液体积减少会导致血液浓缩^[56],这会进一步增加血液中循环 FGF21 水平^[57]。

3.1.3 急性运动调控 FGF21 表达的时间效应

值得注意的是,急性运动诱导 FGF21 血清水平增加还存在时间效应,其血清表达变化的时间较短,约 2~3 h^[46-47, 49, 51, 57]。当对健康受试者以 80% VO₂max 进行 30 min 跑步机有氧运动干预后发现^[49],运动即刻血清 FGF21 并无显著变化,而在运动后 1 小时达到峰值水平,并于运动后 2~3 h 恢复至安静水平。后续一项研究继续增加运动强度并延长运动持续时间,以 (85 ± 8)% VO₂max 对 14 名健康受试者采用 45 min 骑自行车运动干预,这虽然能进一步提高血清 FGF21 的峰值(增幅 90%),但峰值仍然

出现在恢复期 1 h 的时间点,呈现出 FGF21 峰值表达出现“1 小时延迟”的显著时间效应^[51]。Sargeant 等^[46]招募 11 名超重肥胖患者以 60% VO₂max 进行 1 h 跑步机训练同样观察到上述时间效应。但在一项对健康受试者采用 70%~75% 1RM (1 Repetition Maximum) 的运动强度进行单次全身抗阻训练^[8],却观察到血清 FGF21 水平上调的时间显著延长,FGF21 的血清水平在运动后恢复期持续上调至 24 h 并达到峰值,随后逐渐降低并于 2 d 后恢复到基线值。目前学界对运动调控 FGF21 表达“1 小时延迟”的时间效应现象解释尚无定论,但新近的一项研究发现^[47],运动过程中 FGF21 水平变化与胰高血糖素/胰岛素比值变化显著相关。胰高血糖素于运动结束即刻达到峰值随后下降,且胰高血糖素/胰岛素变化值与 FGF21 变化值均于恢复期 1 h 达到最大,因此急性运动下 FGF21 水平增加呈现的“1 小时延迟”时间效应可由胰高血糖素及胰岛素比值的变化的情况得到部分解释。

而在全身抗阻运动干预后发现 FGF21 表达和分泌水平显著延长的特例可能与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号转导通路有关。研究表明,mTOR 信号转导通路的活化会导致肌源性 FGF21 的分泌^[58]。抗阻运动及大强度有氧运动会激活雷帕霉素复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的效应子真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1) 磷酸化,继而进行蛋白质的生物合成^[59],其活性在运动刺激后 18 h 内会显著增加,且 mTOR 信号转导通路持续性激活诱导骨骼肌蛋白合成(muscle protein synthesis, MPS)长达 36 h^[60]。由于 FGF21 的半衰期为 1~2 h^[61-62],因此,根据 mTOR 信号通路激活的时间特点可以看出与 FGF21 分泌表达的变化规律存在较大的关联性,有理由推测急性抗阻训练后可持续诱导 FGF21 分泌表达。除此之外,Campderrós 等^[63]在马拉松跑者进行 42.2 km 激烈比赛后也观察到上述延长的时间效应,但其诱导 FGF21 表达时间延长的机制还有待研究。

综上,由于急性运动刺激会导致机体肝脏、骨骼肌内 FGF21 大量表达,因此 FGF21 的血清循环水平显著上升。但这种现象在不同类型及强度的运动干预下呈现出明显的个性化特征,主要与受试者健康水平、激素水平以及代谢应激程度有关。同时,急性运动刺激后机体血清 FGF21 水平的变化还存

在时间效应。表 1 汇总了现阶段急性运动干预对人体血清 FGF21 表达的不同调控作用。

3.2 长期运动

3.2.1 长期运动对 FGF21 表达的调控作用

在不同运动类型的动物实验中发现, 长期运动干预后肥胖小鼠血清 FGF21 水平显著下调, 但彼此间无显著差异^[65]。而在人体不同类型的运动干预性研究中观察到, 长期有氧抗阻同期运动干预^[66], 以及单纯抗阻运动干预^[67]能够显著降低肥胖患者血清 FGF21 水平。但对 T2D 患者同样采用长期有氧抗阻同期运动干预^[68]却发现血清 FGF21 循环水平无显著变化。对于耐力运动干预来说, 除 Taniguchi 等^[69]发现对老年人采用有氧运动刺激后, 其血清 FGF21 水平显著降低以外, 其他耐力训练干预均无法对肥胖患者 FGF21 表达造成显著影响^[70-71]。比较而言, 老年人最大摄氧量显著低于 FGF21 血清水平无显著变化的受试者, T2D 患者 FGF21 抵抗程度较肥胖受试者更严重。上述研究表明对于相同运动类型来说, FGF21 对运动刺激的反应与机体有氧机能水平以及健康状况有关; 对于不同运动类型而言, 长期抗阻运动及有氧抗阻同期运动对 FGF21

表达的刺激作用优于单纯有氧运动。

不同周期的运动干预对血清 FGF21 水平的影响也有诸多争议。健康受试者接受 2 周的运动干预后血清 FGF21 水平显著增加, 这可能与系统代谢应激有关^[15]。而对于肥胖患者却言截然不同: 5 周运动干预无法对肥胖男性^[70]或肥胖女性^[71]的 FGF21 血清水平造成影响; 但延长运动周期后发现, 12 周长期运动干预导致肥胖女性血清 FGF21 水平显著降低^[66]。2020 年的一项 12 周的长期抗阻运动干预也发现肥胖患者血清 FGF21 水平显著降低^[67]。这揭示, 长期(12 周)较短期(5 周)的运动干预对肥胖患者血清 FGF21 水平发生适应性可能更有效, 但对于机体靶器官 FGF21 表达的变化状况缺乏研究。系列动物实验则对此空白进行详细补充, 并发现不同周期的运动干预对靶组织 FGF21 表达的调控作用也显著不同: 4 周有氧运动干预会显著上调小鼠脂肪组织 FGF21 表达^[21], 继续延长运动周期(8 周)发现其表达上升的现象不仅出现在脂肪组织中, 骨骼肌 FGF21 也大量表达; 在更长周期(12 周、36 周)的有氧运动干预中, 则观察到小鼠各个靶组织如肝脏、脂肪组织及骨骼肌中 FGF21 表达均大

表 1 急性运动对人类 FGF21 表达的调控作用汇总

第一作者(发表年)	受试者(性别/状态)	运动干预类型、强度及时间(T _{实验} /C _{对照})	结局指标(血清 FGF21)
Kim (2013) ^[49]	13 名健康男性(组内设计)	T: 以 80% VO ₂ max 进行 30 min 跑步机有氧运动 C: 以 50% VO ₂ max 进行 30 min 跑步机有氧运动	运动后 1 h FGF21↑
Slusher (2015) ^[12]	11 名男性, 13 名女性, 健康/肥胖各 12 名	T: 肥胖患者以 75% VO ₂ max 进行 30 min 有氧运动 C: 健康者以 75% VO ₂ max 进行 30 min 有氧运动	运动后 1 h FGF21↑
Hansen (2016) ^[48]	8 名健康男性(组内设计)	T: 以 60% VO ₂ max 进行 2 h 自行车有氧运动 C: 不做运动干预(施加运动干预前状态, 下同)	运动后 1 h FGF21↑
Rugivan (2018) ^[64]	13 名 T2D 男性, 14 名健康男性	T: T2D 患者以 70% VO ₂ max 进行 1 h 骑自行车有氧运动 C: 健康者以 70% VO ₂ max 进行 1 h 骑自行车有氧运动	运动后 1 h FGF21↑
Willis (2019) ^[50]	10 名健康男性(组内设计)	T: 以 75% VO ₂ max 进行总能量消耗为 600 kcal 的跑步机有氧运动 C: 以 55% VO ₂ max 进行总能量消耗为 600 kcal 的跑步机有氧运动	运动后 1 h FGF21↑
Morville (2018) ^[47]	10 名健康男性(组内设计)	T: 以 70% VO ₂ max 进行 1 h 的有氧运动 C: 受试者不做运动干预	运动后 1 h FGF21↑
He (2018) ^[8]	17 名健康男性(组内设计)	T: 以 70%~75% 1RM 进行 50 min 抗阻运动 C: 不做运动干预时	恢复期 4~24 h FGF21↑
He (2019) ^[51]	14 名健康男性(组内设计)	T: 以 85% VO ₂ max 进行 45 min 跑步机有氧运动 C: 受以 52% VO ₂ max 进行 45 min 跑步机有氧运动	运动后 1 h FGF21↑
Campderrós (2020) ^[63]	18 名健康男性(组内设计)	T: 进行 42.2 km 的马拉松比赛 C: 不做运动干预	运动后 48 h 内 FGF21↑
Sargeant (2018) ^[46]	22 名肥胖男性(组内设计)	T: 以 60% VO ₂ max 进行 1 h 跑步机有氧运动 C: 不做运动干预	运动后 1 h FGF21↑

注: “↑”: 提高; VO₂max: 最大摄氧量; kcal: 卡路里; FGF21: 成纤维细胞生长因子 21; T2D: 2 型糖尿病

量增加^[25, 72]。这表明运动刺激靶组织中 FGF21 的表达发生适应变化具有阶段性特征：运动干预前期 (≤ 4 周) 脂肪组织主要发生适应性改变，继续延长运动周期 (≥ 8 周) 则导致更多的靶组织如骨骼肌、肝脏中的 FGF21 表达也发生显著上调。

不同运动强度的长期动物干预性实验结论尚不明确，出现矛盾结果。Kartinah 等^[73]发现，高强度间歇训练比中等强度有氧训练中更能显著提高小鼠腓肠肌和脂肪组织中 FGF21 的含量。Davis 等^[74]对雄性 C57BL/6J 小鼠采用中等强度 (12.6 m/min, 65% VO_{2max}) 或高强度间歇 (18 m/min \times 12 次, 90% VO_{2max}) 有氧训练干预后发现，运动显著降低血清中 FGF21 指标，但 FGF21 对中等运动强度刺激反应更剧烈。Xiong 等^[75]对肥胖小鼠进行 8 周 45 min 的中等强度 (MICT, 14 m/min, 50% VO_{2max}) 或高强度间歇 (HIIT, 25 m/min \times 10 次, 90% VO_{2max}) 有氧训练干预后也观察到，中高两种强度的运动干预均显著降低血清 FGF21 水平，但两者之间无显著差异；且高强度运动刺激后小鼠肝脏中 FGF21 mRNA 的表达，BAT 和肌肉组织中 FGF21 及辅助因子 KLB 的蛋白表达均显著低于中等强度运动干预后水平。上述实验结果差异的原因可能与 FGFRs 组织特异性有关^[9]，不同运动强度下靶器官参与能量代谢的活性或比例不同，而导致 FGFRs 的表达出现差异，从而造成 FGF21 的水平差异。从目前的动物实验结果看来，中高强度的长期运动干预均会促进靶组织 FGF21 及其受体的转录表达，但并非运动强度越大，FGF21 表达水平越高，这种区别于急性运动刺激的表达差异可归结于系统代谢压力的负面效应。长期多次重复相同的运动计划会增加内质网应激以及骨骼肌压力，这会削弱运动对 FGF21 表达的刺激作用^[76]。

3.2.2 长期运动调控 FGF21 表达的机制

系列动物运动干预的机制性研究发现，长期运动诱导肥胖小鼠血清 FGF21 循环水平降低的原因主要与受体表达上升有关。Fletcher 等^[72]对肥胖大鼠进行 36 周运动干预后观察到，大鼠肝脏内 FGF21 mRNA 表达下调 65%，其受体 FGFR2 mRNA 转录表达上调 60%，即运动上调肝脏 FGF21 受体的转录表达，增加 FGF21 的敏感性以改善 FGF21 抵抗，保证翻译较少的 FGF21 蛋白即可完成相应的生物学功能。后续研究还发现，即使是短期 (3 d) 运动干预也能有效增加肥胖小鼠脂肪组织中 FGFR1 和 KLB 的表达^[21]，表明运动会积极增强 FGF21 在小

鼠体内的实际生物学效应。此外，运动还可通过调节 microRNAs (miRNAs) 表达间接影响对 FGF21 的调控作用。Xiao 等^[77]发现，FGF21 是 miR-212 的作用靶点，当高脂饮食诱导 miR-212 高表达时会导致 FGF21 抵抗，造成脂代谢紊乱加剧并增加肥胖小鼠肝脏脂肪形成。经过 16 周有氧运动干预后，肥胖小鼠体内 miR-212 的高表达被显著抑制，同时肝脏中 FGF21 表达增加，最终降低脂代谢紊乱所导致的肝脏脂肪变性。

值得注意的是，2020 年的一项运动搭配低脂高碳饮食控制的研究是长期运动后小鼠骨骼肌及血清 FGF21 循环水平均显著上升的唯一特例^[7]。从营养角度出发，低脂肪低蛋白饮食所诱导的内质网应激反应可直接导致真核起始因子 -2 α (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF2 α) 的磷酸化水平增加，并通过上调 ATF4 的转录水平进而增加 FGF21 的表达^[78]。而高碳饮食也通过上调转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate-response element-binding protein, ChREBP) 表达显著增加肌肉中 FGF21 mRNA 转录及循环 FGF21 蛋白水平^[10-11]。因此，营养物质的摄入对运动调控 FGF21 表达的结果也有一定的影响^[32]。

对于人体试验来说，长期运动干预虽然也会显著下调部分肥胖患者血清 FGF21 水平^[66-67]，但是否仍然通过改善 FGF21 受体表达从而减轻 FGF21 抵抗有待研究，因为目前运动对人体靶组织 FGFRs 表达的影响缺乏报道，仅一项 10 周耐力训练的研究结果表明，运动未能改善肥胖患者血清 FGF21 循环水平及脂肪组织中 KLB 的转录表达^[24]。另外，长期运动干预后，大部分受试者的 FGF21 循环水平无显著变化，这与动物实验结果不同，需要考虑物种之间的差异性：静息状态下小鼠血清中循环 FGF21 水平 (0.1~1 ng/mL^[20, 79]) 以及血清中半衰期 (20 min 至 2 h^[80-81])，与人类 FGF21 静息水平 (5 pg/mL 到 5 ng/mL^[82-84]) 以及半衰期 (1~2 h^[61-62]) 均不同；且小鼠新陈代谢总体水平高于人类^[82]，这会导致小鼠 FGF21 相对于人类对运动刺激的反应更敏感，因此，长期运动干预下小鼠体内 FGF21 表达的变化也会更显著。表 2 和表 3 分别汇总了现阶段长期运动干预对人体和动物血清或靶组织中 FGF21 表达的不同调控作用。

综上，长期运动对机体 FGF21 表达的调控作用受多种因素影响，包括运动因素 (类型、周期、强度)、物种之间差异性、机体机能状态、营养摄

表2 长期运动对人类FGF21表达的调控作用汇总

第一作者(发表年)	受试者(性别/状态)	运动干预类型、强度及时间(T _{实验} /C _{对照})	结局指标(血清FGF21)
Yang (2011) ^[66]	40名肥胖女性(组内设计)	T: 先以60%~70% VO ₂ max进行45 min有氧运动, 再以100 kcal能量消耗进行20 min抗阻训练; 每周5次, 持续3个月 C: 不做运动干预(长期运动干预前状态, 下同)	FGF21↓
Besse-Patin (2014) ^[70]	11名肥胖男性(组内设计)	T: 以85% VO ₂ max进行1 h自行车、跑步有氧运动; 每周5次, 持续8周 C: 不做运动干预	FGF21无显著变化
Andersen (2014) ^[85]	21名T2D男性(组内设计)	T: 4.7 ± 0.2 km 足球训练; 每周2次, 持续24周 C: 不做运动干预	FGF21无显著变化
Kong (2016) ^[71]	18名肥胖女性(组内设计)	T: 以90% VO ₂ max进行60组, 每组8 s的高强度间歇训练(HIIT); 每周4次, 持续4周 C: 以60% VO ₂ max进行40 min中强度有氧运动(MICT); 每周4次, 持续4周	FGF21无显著变化
Taniguchi (2016) ^[69]	33名健康老人(组内设计)	T: 以75% VO ₂ max进行有氧训练; 每周3次, 持续5周 C: 不做运动干预	FGF21↓
Motahari Rad (2020) ^[68]	51名T2D男性(组内设计)	T: 有氧抗阻同期训练: 以75%~80% 1RM进行8~10次抗阻训练, 并以70%~75%心率进行有氧训练, 每周3次, 持续12周 C: 无运动干预	FGF21无显著变化
Takahashi (2020) ^[67]	23名NAFLD男性(组内设计)	T: 深蹲、俯卧撑等抗阻运动, 每周3次, 持续12周 C: 无运动干预	FGF21↓

注: “↑”: 提高; “↓”: 下降; VO₂max: 最大摄氧量; FGF21: 成纤维细胞生长因子21; T2D: 2型糖尿病; NAFLD: 非酒精性脂肪肝

入等。动物实验研究表明, 长期运动干预后其血清中 FGF21 水平降低原因与运动上调靶组织中 FGF21 及其受体表达有关, 且运动周期越长, 这种调控效应越显著。相较而言, 小鼠体内 FGF21 对于运动刺激后适应性变化较人类更为显著且结果更统一, 这可能与小鼠有着更高的新陈代谢水平以及更加完善的运动饮食监控有关。

图 1 汇总了运动如何调控 FGF21 表达, 进而改善脂代谢紊乱的生物学机制。在急性运动或长期运动干预下, 尽管 FGF21 血清水平的变化有显著差异, 但对 FGF21 的表达均有积极的促进作用。

4 结论与展望

综上所述, FGF21 是一种代谢应激的内源性运动因子, 通常来源于肝脏及骨骼肌。运动调控 FGF21 改善脂代谢紊乱的机制体现在以下方面: (1) 逆转 FGF21-AND 轴功能障碍, 上调 PI3K/Akt 信号通路表达改善胰岛素抵抗; (2) 抑制 TNF- α 、MCP-1、IL-1 β 等炎症因子表达, 下调核因子 κ B 蛋白信号通路表达减轻炎症反应; (3) 提高线粒体柠檬酸

合成酶活性, 上调 AMPK 信号通路及 PGC-1 α 表达增加能量消耗; (4) 介导脂质重塑并调控 WAT “褐变”, 上调 AMPK/ULK1 信号通路表达增加脂解(图 1)。

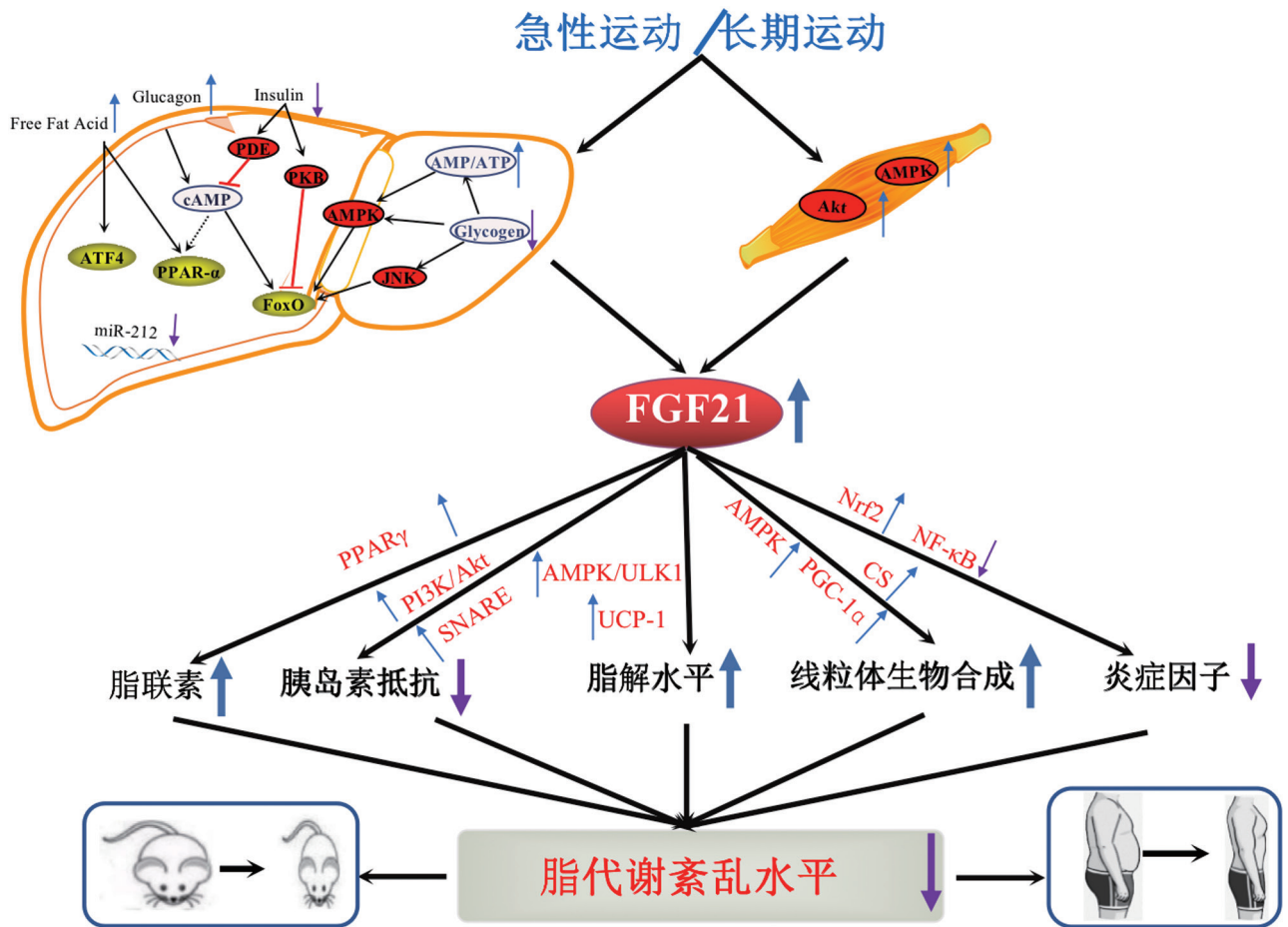
无论是急性运动还是长期运动干预, 均会对 FGF21 表达以及血清水平产生显著影响。急性运动刺激增加内分泌器官信号通路表达, 进而调控 FGF21 血清水平上升并积极响应脂质代谢; 长期运动后 FGF21 血清水平下降与受体表达上升有关, 运动刺激显著提高了 FGF21 的实际生物利用度, 有效解决 FGF21 抵抗并改善脂代谢紊乱。

从整体运动影响因素来看, 运动量的累积是造成 FGF21 表达发生适应性改变的关键因素, 高剂量运动如大强度 (80%~85% VO₂max) 的单次急性运动刺激或长周期 (≥ 12 周) 的运动干预能够更加有效地上调 FGF21 的表达。鉴于物种之间的差异性、机体健康状况、代谢水平和营养物质摄取等均会显著影响运动对 FGF21 表达的调控作用, 未来的运动干预性试验研究需要确保标准化的饮食控制和激素水平监测。

表3 长期运动对动物FGF21表达的调控作用汇总

第一作者 (发表年)	动物 (种类 / 状态)	运动干预类型、强度及时间 (T _{实验} /C _{对照})	结局指标 (FGF21/ <i>fgf21</i>)
Fletcher (2012) ^[72]	患有 T2D 的 OLETF 大鼠 (组内设计)	T : 36 周自由轮自愿跑的有氧训练 C : 无运动干预 (长期运动干预前状态, 下同)	血清 FGF21↓; 血清 <i>fgf21</i> ↓
Kim (2017) ^[86]	患有 T2D 的 Zucker 大鼠 (组内设计)	T : 10 次长 1 m、85° 倾斜角的爬梯抗阻训练, 每周 3 次持续 12 周 C : 无运动干预	骨骼肌中 FGF21↑
Davis (2017) ^[74]	健康的 C57BL/6J 小鼠 (组间设计)	T ₁ : 以 85% VO ₂ max 进行 12 次、每次以 10.8~18.0 m/min 进行 2.5 min 的高强度间歇训练, 每周 5 次, 持续 14 周 T ₂ : 以 65% VO ₂ max 进行 30~50 min 有氧耐力训练, 每周 5 次, 持续 14 周 C : 无运动干预	血清 FGF21↓
Kartina (2018) ^[73]	肥胖 SD 大鼠 (组间设计)	T : 以 29 m/min 持续 30 s, 共 5 轮的高强度间歇训练 (HIIT), 每周 5 次, 持续 8 周 C : 以 22 m/min 进行 30 min 的跑步机有氧运动 (MICT), 每周 5 次持续 8 周	骨骼肌中 FGF21↑; WAT 中 FGF21↑
李良 (2018) ^[87]	肥胖 SD 大鼠 (组间设计)	T ₁ : 每周 5 次, 持续 8 周的跑台有氧训练 (速度时间分别递增: 15 m/min → 25 m/min; 20min → 60min) T ₂ : 2 天 1 次, 持续 8 周的爬梯训练抗阻训练 (负荷递增, 每次均完成 8 次爬梯) C : 无运动干预	脏中 FGF21↑; 肝肝脏中 <i>fgf21</i> ↓; 血清 FGF21↓
Geng(2019) ^[21]	肥胖的 C57BL/6J 小鼠 (组内设计)	T : 4 周跑步机有氧运动 C : 无运动干预	血清 FGF21↓; 肝脏中 <i>fgf21</i> ↓
李良 (2020) ^[65]	肥胖 SD 大鼠 (组间设计)	T ₁ : 以 60%~70% VO ₂ max 进行 2 天 1 次, 持续 8 周的跑台有氧训练 T ₂ : 2 天 1 次, 持续 8 周的爬梯抗阻训练 (负荷递增, 每次均完成 8 次爬梯) C : 无运动干预	骨骼肌中 <i>fgf21</i> ↑; 骨骼肌中 FGF21↑
Xiong (2020) ^[75]	肥胖的 C57BL/6J 小鼠 (组间设计)	T ₁ : 以 90% VO ₂ max(25 m/min) 进行 10 次, 每次 1 min 的跑步机高强度间歇训练 (HIIT), 每周 5 次, 持续 8 周; T ₂ : 以 50% VO ₂ max (14 m/min) 进行 45 min 的跑步机有氧运动 (MICT), 每周 5 次, 持续 8 周 C : 小鼠无运动干预	血清 FGF21↓; 肝脏和骨骼肌中 FGF21/ <i>fgf21</i> ↑
Gao (2020) ^[7]	肥胖 SD 大鼠 (组内设计)	T : 以 20 m/min 进行 60 min 跑步机有氧训练, 每周 5 次, 持续 8 周 C : 无运动干预	骨骼肌中 FGF21↑; 血清 FGF21↑
Porter (2017) ^[41]	肥胖的 C57BL/6J 小鼠 (组内设计)	T : 每天进行 (7.75 ± 0.60) km 的自由轮有氧运动; 持续 8 周 C : 无运动干预	血清 FGF21↓
Xiao (2016) ^[77]	肥胖的 C57BL/6 小鼠 (组内设计)	T : 以 10 m/min 进行 60 min 的有氧运动; 持续 16 周 C : 无运动干预	肝脏中 FGF21↑

注: “↑”: 提高; “↓”: 下降; VO₂max : 最大摄氧量; FGF21 : 成纤维细胞生长因子 21 蛋白; *fgf21* : 成纤维细胞生长因子 21 基因; T2D : 2 型糖尿病



“→”代表作用结果; “↑”代表上调作用; “↓”代表下调作用; “⊥”代表抑制作用

图1 运动调控FGF21表达改善脂代谢紊乱的生物学机制

[参考文献]

[1] Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 Suppl 1: 50-62

[2] Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 163-9

[3] 宗博艺, 李世昌, 孙鹏, 等. 肌骨系统在运动调控脂肪代谢中的作用机制研究进展. *体育科学*, 2019, 39: 61-9

[4] Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 166-80

[5] Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*, 2005, 115: 1627-35

[6] Yan J, Nie Y, Cao J, et al. The roles and pharmacological effects of FGF21 in preventing aging-associated metabolic diseases. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 655575

[7] Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol*, 2020, 36: 101635

[8] He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine response to high-intensity interval vs. resistance exercise: an individual approach. *Front Physiol*, 2018, 9: 1735

[9] Sonoda J, Chen MZ, Baruch A. FGF21-receptor agonists: an emerging therapeutic class for obesity-related diseases. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2017, 30: 20170002

[10] Iizuka K, Takeda J, Horikawa Y. Glucose induces FGF21 mRNA expression through ChREBP activation in rat hepatocytes. *FEBS Lett*, 2009, 583: 2882-6

[11] Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H, et al. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One*, 2011, 6: e22976

[12] Slusher AL, Whitehurst M, Zoeller RF, et al. Attenuated fibroblast growth factor 21 response to acute aerobic exercise in obese individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25: 839-45

[13] Staiger H, Keuper M, Berti L, et al. Fibroblast growth factor 21 -- metabolic role in mice and men. *Endocr Rev*, 2017, 38: 468-88

[14] Ost M, Coleman V, Kasch J, et al. Regulation of myokine expression: role of exercise and cellular stress. *Free Radic*

- Biol Med, 2016, 98: 78-89
- [15] Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Meza-Arana CE, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*, 2012, 7: e38022
- [16] Schoenberg KM, Giesy SL, Harvatine KJ, et al. Plasma FGF21 is elevated by the intense lipid mobilization of lactation. *Endocrinology*, 2011, 152: 4652-61
- [17] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*, 2013, 19: 83-92
- [18] Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. FGF21 activates AMPK signaling: impact on metabolic regulation and the aging process. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95: 123-31
- [19] Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J*, 2009, 425: 41-52
- [20] Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*, 2010, 59: 2781-9
- [21] Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*, 2019, 26: 2738-52. e4
- [22] Hanks LJ, Gutiérrez OM, Bamman MM, et al. Circulating levels of fibroblast growth factor-21 increase with age independently of body composition indices among healthy individuals. *J Clin Transl Endocrinol*, 2015, 2: 77-82
- [23] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Cardiorespiratory fitness and visceral fat are key determinants of serum fibroblast growth factor 21 concentration in Japanese men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E1877-84
- [24] Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, et al. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2017, 60: 2042-51
- [25] Loyd C, Magrisso IJ, Haas M, et al. Fibroblast growth factor 21 is required for beneficial effects of exercise during chronic high-fat feeding. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 121: 687-98
- [26] Esteghamati A, Momeni A, Abdollahi A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 concentrations in type 2 diabetic retinopathy patients. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77: 586-92
- [27] Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care*, 2013, 36: 145-9
- [28] Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo Frias J, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study. *Obesity (Silver Spring)*, 2019, 27: 41-9
- [29] Nygaard EB, Vienberg SG, Ørskov C, et al. Metformin stimulates FGF21 expression in primary hepatocytes. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 465282
- [30] Srinivasa S, Wong K, Fitch KV, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on irisin and FGF21 among HIV-infected subjects with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82: 678-85
- [31] Kim KH, Jeong YT, Kim SH, et al. Metformin-induced inhibition of the mitochondrial respiratory chain increases FGF21 expression via ATF4 activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440: 76-81
- [32] Guo C, Zhao L, Li Y, et al. Relationship between FGF21 and drug or nondrug therapy of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 55-67
- [33] Whillier S. Exercise and insulin resistance. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1228: 137-150
- [34] Camporez JP, Jornayvaz FR, Petersen MC, et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology*, 2013, 154: 3099-109
- [35] Pan Y, Wang B, Zheng J, et al. Pancreatic fibroblast growth factor 21 protects against type 2 diabetes in mice by promoting insulin expression and secretion in a PI3K/Akt signaling-dependent manner. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 1059-71
- [36] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, 17: 779-89
- [37] Yadav A, Kataria MA, Saini V, et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 80-4
- [38] Yang W, Liu L, Wei Y, et al. Exercise ameliorates the FGF21-adiponectin axis impairment in diet-induced obese mice. *Endocr Connect*, 2019, 8: 596-604
- [39] Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*, 2013, 17: 790-7
- [40] Hui X, Feng T, Liu Q, et al. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8: 110-9
- [41] Porter JW, Rowles JL, 3rd, Fletcher JA, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in adipose tissue do not require FGF21. *J Endocrinol*, 2017, 235: 97-109
- [42] Yu Y, He J, Li S, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 144-52
- [43] Wang N, Xu TY, Zhang X, et al. Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 301-309
- [44] Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78: 223-41
- [45] Hansen JS, Rutti S, Arous C, et al. Circulating follistatin is liver-derived and regulated by the glucagon-to-insulin ratio. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 550-60
- [46] Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, et al. The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2018, 43: 482-90
- [47] Morville T, Sahl RE, Trammell SA, et al. Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. *JCI Insight*, 2018, 3:

- e122737
- [48] Hansen JS, Clemmesen JO, Secher NH, et al. Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans. *Mol Metab*, 2015, 4: 551-60
- [49] Kim KH, Kim SH, Min YK, et al. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*, 2013, 8: e63517
- [50] Willis SA, Sargeant JA, Thackray AE, et al. Effect of exercise intensity on circulating hepatokine concentrations in healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44: 1065-72
- [51] He Z, Tian Y, Valenzuela PL, et al. Myokine/adipokine response to "aerobic" exercise: is it just a matter of exercise load? *Front Physiol*, 2019, 10: 691
- [52] Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep*, 2016, 4: e12828
- [53] Heyworth CM, Wallace AV, Houslay MD. Insulin and glucagon regulate the activation of two distinct membrane-bound cyclic AMP phosphodiesterases in hepatocytes. *Biochem J*, 1983, 214: 99-110
- [54] Hoene M, Franken H, Fritsche L, et al. Activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathway in the liver of mice is related to plasma glucose levels after acute exercise. *Diabetologia*, 2010, 53: 1131-41
- [55] Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, et al. Exercise-induced secretion of FGF21 and follistatin are blocked by pancreatic clamp and impaired in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 2816-25
- [56] Brun JF, Khaled S, Raynaud E, et al. The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin Hemorheol Microcirc*, 1998, 19: 89-104
- [57] Khalafi M, Alamdari KA, Symonds ME, et al. Impact of acute exercise on immediate and following early post-exercise FGF-21 concentration in adults: systematic review and meta-analysis. *Hormones (Athens)*, 2021, 20: 23-33
- [58] Guridi M, Tintignac LA, Lin S, et al. Activation of mTORC1 in skeletal muscle regulates whole-body metabolism through FGF21. *Sci Signal*, 2015, 8: ra113
- [59] Kubica N, Bolster DR, Farrell PA, et al. Resistance exercise increases muscle protein synthesis and translation of eukaryotic initiation factor 2B ϵ mRNA in a mammalian target of rapamycin-dependent manner. *J Biol Chem*, 2005, 280: 7570-80
- [60] West DW, Baehr LM, Marcotte GR, et al. Acute resistance exercise activates rapamycin-sensitive and -insensitive mechanisms that control translational activity and capacity in skeletal muscle. *J Physiol*, 2016, 594: 453-68
- [61] Kharitononkov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*, 2007, 148: 774-81
- [62] Hager T, Spahr C, Xu J, et al. Differential enzyme-linked immunosorbent assay and ligand-binding mass spectrometry for analysis of biotransformation of protein therapeutics: application to various FGF21 modalities. *Anal Chem*, 2013, 85: 2731-8
- [63] Campderrós L, Sánchez-Infantes D, Villarroya J, et al. Altered GDF15 and FGF21 levels in response to strenuous exercise: a study in marathon runners. *Front Physiol*, 2020, 11: 550102
- [64] Sabaratnam R, Pedersen AJT, Kristensen JM, et al. Intact regulation of muscle expression and circulating levels of myokines in response to exercise in patients with type 2 diabetes. *Physiol Rep*, 2018, 6: e13723
- [65] 李良, 徐建方, 苏浩. 运动对肥胖大鼠骨骼肌FGF21及其调控因子的影响. *中国运动医学杂志*, 2020, 39: 544-51
- [66] Yang SJ, Hong HC, Choi HY, et al. Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75: 464-9
- [67] Takahashi A, Abe K, Fujita M, et al. Simple resistance exercise decreases cytokeratin 18 and fibroblast growth factor 21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective clinical study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e20399
- [68] Motahari Rad M, Bijeh N, Attarzadeh Hosseini SR, et al. The effect of two concurrent exercise modalities on serum concentrations of FGF21, irisin, follistatin, and myostatin in men with type 2 diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem*, 2020: 1-10
- [69] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 191-8
- [70] Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38: 707-13
- [71] Kong Z, Sun S, Liu M, et al. Short-term high-intensity interval training on body composition and blood glucose in overweight and obese young women. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4073618
- [72] Fletcher JA, Meers GM, Laughlin MH, et al. Modulating fibroblast growth factor 21 in hyperphagic OLETF rats with daily exercise and caloric restriction. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2012, 37: 1054-62
- [73] Kartinah NT, Sianipar IR, Rabia, et al. High intermittent intensity training induces FGF21 secretion in obese rats. *J Obes Metab*, 2018, 1: 103-5
- [74] Davis RAH, Halbrooks JE, Watkins EE, et al. High-intensity interval training and calorie restriction promote remodeling of glucose and lipid metabolism in diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313: E243-56
- [75] Xiong Y, Chen Y, Liu Y, et al. Moderate-intensity continuous training improves FGF21 and KLB expression in obese Mice. *Biochemistry (Moscow)*, 2020, 85: 938-46
- [76] JanssenDuijghuijsen LM, Keijer J, Mensink M, et al. Adaptation of exercise-induced stress in well-trained healthy young men. *Exp Physiol*, 2017, 102: 86-99

- [77] Xiao J, Bei Y, Liu J, et al. miR-212 downregulation contributes to the protective effect of exercise against non-alcoholic fatty liver via targeting FGF-21. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 204-16
- [78] Morrison CD, Laeger T. Protein-dependent regulation of feeding and metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26: 256-62
- [79] Murata Y, Nishio K, Mochiyama T, et al. Fgf21 impairs adipocyte insulin sensitivity in mice fed a low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet. *PLoS One*, 2013, 8: e69330
- [80] Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models--association with liver and adipose tissue effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297: E1105-14
- [81] Huang J, Ishino T, Chen G, et al. Development of a novel long-acting antidiabetic FGF21 mimetic by targeted conjugation to a scaffold antibody. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346: 270-80
- [82] Fazeli PK, Lun M, Kim SM, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest*, 2015, 125: 4601-11
- [83] Zhang X, Yeung DCY, Karpisek M, et al. Erratum. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes* 2008, 57: 1246-53
- [84] Li H, Bao Y, Xu A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is associated with adverse lipid profiles and γ -lutamyltransferase but not insulin sensitivity in Chinese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 2151-6
- [85] Andersen TR, Schmidt JF, Thomassen M, et al. A preliminary study: effects of football training on glucose control, body composition, and performance in men with type 2 diabetes. *Scand J Med Sci Sports*, 2014, 24 Suppl 1: 43-56
- [86] Kim HJ, Song W. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2017, 21: 50-4
- [87] 李良, 徐建方, 冯连世, 等. 有氧运动和抗阻运动训练对肥胖大鼠肝脏FGF21信号通路的影响. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 41-50